








# Imidazo(2,1-b)benzothiazole-3-acetamide derivatives, process for their preparation and their therapeutical use.

**Patent number:** EP0524055  
**Publication date:** 1993-01-20  
**Inventor:** GEORGE PASCAL (FR); DE PERETTI DANIELLE (FR);  
GIBERT JEAN-FRANCOIS RESIDENCE (FR);  
MANGANE MICHEL (FR); LE GALLOUDEC ODETTE (FR)  
**Applicant:** SYNTHELABO (FR)  
**Classification:**  
- **International:** A61K31/425; C07D513/04  
- **European:** C07D513/04  
**Application number:** EP19920401956 19920708  
**Priority number(s):** FR19910009136 19910719; FR19910009137 19910719;  
FR19910009138 19910719; FR19910009139 19910719

## Also published as:

 JP5202063 (A)  
 IE922342 (A1)  
 FI923290 (A)

## Cited documents:

 EP0313458  
 FR2646158  
 EP0082712  
 EP0347880

## Abstract of EP0524055

Compounds corresponding to the general formula (I) in which X represents a hydrogen or halogen atom or a methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, methylthio, methylsulphonyl, cyano or aminocarbonyl group, R1 represents a hydrogen atom or a C1-C4 alkyl group, R2 represents either a hydrogen atom; or a linear, branched or cyclic C1-C5 alkyl group, optionally substituted by one or more fluorine atoms, by a methoxy group, by a dimethylamino group or by a phenyl group; or a prop-2-enyl group; or a prop-2-ynyl group; or a phenyl group; or else R1 and R2 together form, and with the nitrogen atom which carries them, a 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-hexahydroazepinyl, 4-(phenylmethyl)piperidin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(phenylmethyl)piperazin-1-yl, 1-morpholinyl or 1-thiomorpholinyl group. Application in therapeutics.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 524 055 A1**

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **92401956.5**

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup> : **C07D 513/04, A61K 31/425,**  
**// (C07D513/04, 277:00,**  
**235:00)**

㉔ Date de dépôt : **08.07.92**

③① Priorité : **19.07.91 FR 9109136**  
**19.07.91 FR 9109137**  
**19.07.91 FR 9109138**  
**19.07.91 FR 9109139**

④③ Date de publication de la demande :  
**20.01.93 Bulletin 93/03**

④④ Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL**  
**PT SE**

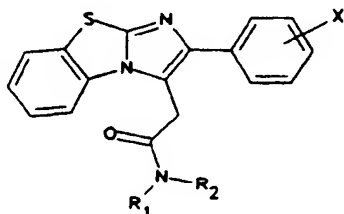
⑦① Demandeur : **SYNTHELABO**  
**22, Avenue Galilée**  
**F-92350 Le Plessis Robinson (FR)**

⑦② Inventeur : **George, Pascal**  
**19, rue des Quatre Vents**  
**F-78730 St Arnoult en Yvelines (FR)**  
Inventeur : **de Peretti, Danielle**  
**14, rue Ampère**  
**F-92160 Antony (FR)**  
Inventeur : **Gilbert, Jean-François, Résidence**  
**Rochebrune Bat.B10**  
**10, Impasse Rochebrune**  
**F-91220 Breigny/Orge (FR)**  
Inventeur : **Mangane, Michel**  
**44, avenue Marcel Cachin**  
**F-92320 Chatillon S/Bagneux (FR)**  
Inventeur : **Le Galloudec, Odette**  
**1, rue au Comte**  
**F-91150 Morigny (FR)**

⑦④ Mandataire : **Thouret-Lemaitre, Elisabeth et al**  
**SYNTHELABO, 22, avenue Galilée, B.P. 72**  
**F-92350 Le Plessis-Robinson Cédex (FR)**

⑤④ Dérivés d'imidazo[2,1-b]benzothiazole-3-acétamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤⑦ Composés répondant à la formule générale (I)



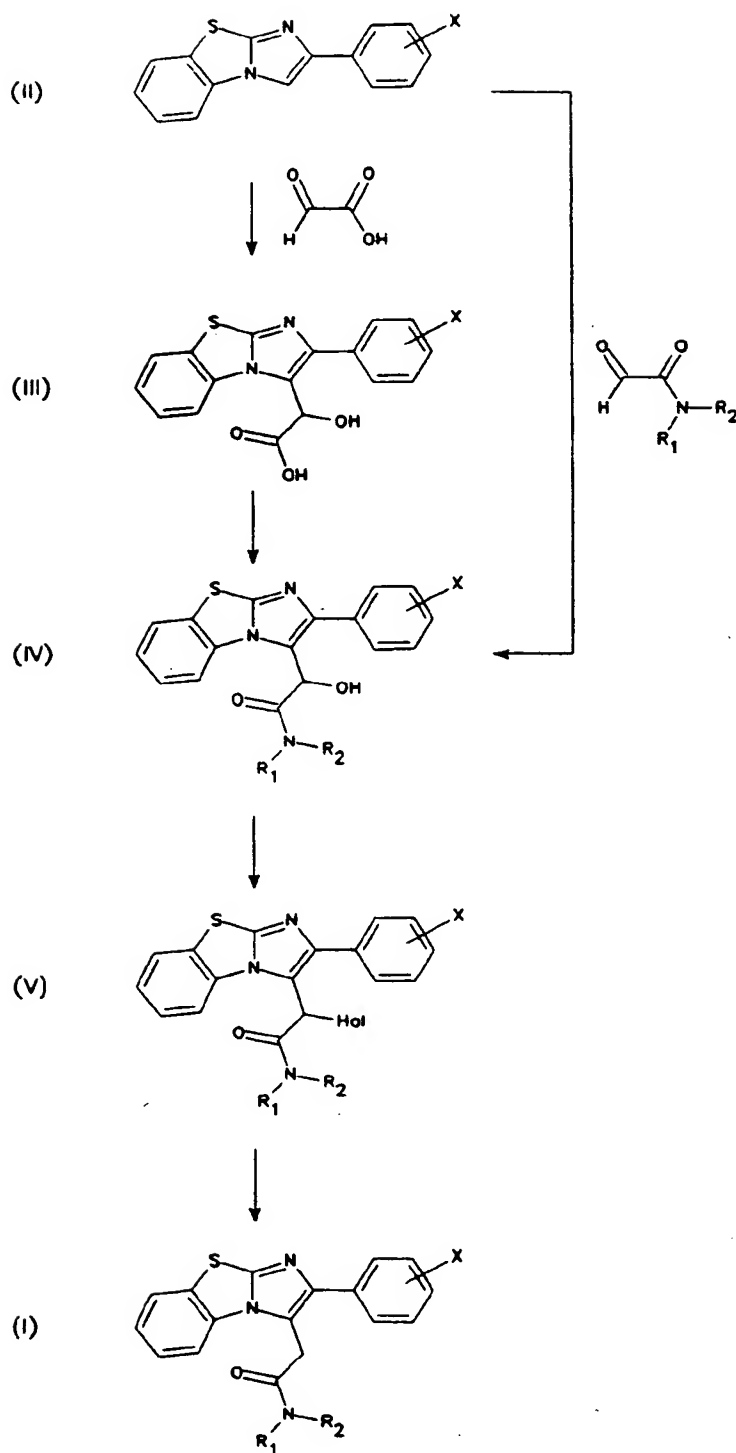
(I)

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, éthyle, propyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, méthylsulfonyl, cyano ou aminocarbonyl, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, par un groupe méthoxy, par un groupe diméthylamino ou par un groupe phényle, soit un groupe prop-2-ényle, soit un groupe prop-2-ynyle, soit un groupe phényle, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, hexahydroazépin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipéridin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipérazin-1-yle, morpholin-1-yle ou thiomorpholin-1-yle. Application en thérapeutique.

EP 0 524 055 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

## Schéma 1



selon un procédé illustré par le schéma 1 qui précède.

## Schéma 2

5

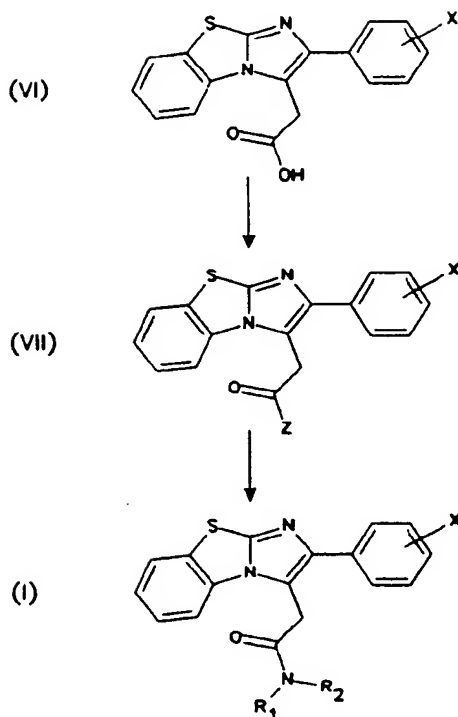
10

15

20

25

30



Les dérivés d'acide imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique de formule générale (VI) peuvent être préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4760 (1988).

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la première colonne du tableau 1 qui suit.

#### Exemple 1 (Composé N°1)

*N*-Méthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

##### 1.1. Acide $\alpha$ -hydroxy-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique.

On chauffe pendant 6 heures, dans un bain à 120°C, un mélange de 36 g (0,14 mole) de 2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole et 26,5 g (0,28 mole) d'acide glyoxylique dans 1 l d'acide acétique. On évapore le solvant sous pression réduite et on cristallise le résidu dans un mélange d'eau et de dichlorométhane. On collecte le solide par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche. On obtient 37,6 g de composé. Point de fusion : 140-143°C.

##### 1.2. $\alpha$ -Hydroxy-*N*-méthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

On dissout 37,6 g d'acide  $\alpha$ -hydroxy-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique dans 750 ml d'un mélange 50/50 (v/v) de pyridine et d'anhydride acétique, on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante et on évapore le solvant sous pression réduite. On fait cristalliser le résidu dans l'éthanol, on le lave à l'éther diéthylique et on le sèche. On fait réagir 12,2 g (0,033 mole) de l'acide  $\alpha$ -acétyloxyacétique ainsi obtenu avec 8,1 g (0,05 mole) de *N,N*-carbonyldiimidazole dans 160 ml de tétrahydrofurane sec en agitant le mélange

2.4. 2-(4-Méthoxyphényl)-*N,N*-diméthylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

On traite 3,0 g (0,007 mole) de chlorhydrate de  $\alpha$ -chloro-2-(4-méthoxyphényl)-*N,N*-diméthylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide avec 3,34 g (0,022 mole) de Rongalite® dans 50 ml de dichlorométhane et 40 ml de *N,N*-diméthylformamide pendant 24 heures à température ambiante. On filtre la suspension, on évapore le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la lave avec de l'eau bicarbonatée puis avec de l'eau, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On recristallise le résidu dans l'éthanol et on isole finalement 1,62 g de composé. Point de fusion : 210-213°C.

## Exemple 3 (Composé N°15)

*N*-Méthyl-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.3.1. Acide  $\alpha$ -hydroxy-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique.

On agite pendant 2 jours à température ambiante un mélange de 19 g (0,072 mole) de 2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole et 13,2 g (0,143 mole) d'acide glyoxylique dans 450 ml d'acide acétique. On évapore le solvant sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu dans un mélange d'eau et de dichlorométhane. On filtre la suspension obtenue, on lave le solide à l'eau, à l'éthanol puis à l'éther diéthylique. Après séchage sous vide on obtient 23,7 g de composé. Point de fusion : 173-176°C.

3.2.  $\alpha$ -Hydroxy-*N*-méthyl-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

On dissout 23 g (0,068 mole) d'acide  $\alpha$ -hydroxy-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique dans 440 ml d'un mélange 50/50 (v/v) de pyridine et d'acide acétique, on agite le mélange à température ambiante pendant 16 heures, puis on évapore les solvants sous pression réduite.

On agite un mélange de 9,33 g (0,024 mole) de l'acide  $\alpha$ -acétyloxyacétique huileux ainsi obtenu et 5,37 g (0,033 mole) de *N,N*-carbonyldiimidazole dans 175 ml de tétrahydrofurane sec pendant 1,5 heure à température ambiante. On refroidit le mélange avec un bain d'eau et de glace, et on le traite avec un excès de méthylamine gazeuse sèche. On maintient l'agitation à température ambiante pendant 16 heures, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 7,3 g de produit qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 de dichlorométhane/méthanol. On obtient 5,3 g de composé. Point de fusion : 179-182°C.

3.3.  $\alpha$ -Chloro-*N*-méthyl-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide, chlorhydrate.

On traite 4,6 g (0,013 mole) de  $\alpha$ -hydroxy-*N*-méthyl-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide avec 24 ml de chlorure de thionyle dans 100 ml de dichlorométhane pendant 16 heures à température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu dans l'éther diéthylique. On obtient 5,17 g de chlorhydrate qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

3.4. *N*-Méthyl-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

On traite 5,17 g (0,013 mole) du chlorhydrate de  $\alpha$ -chloro-*N*-méthyl-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide avec 5,9 g (0,038 mole) de Rongalite® dans 90 ml de dichlorométhane et 70 ml de *N,N*-diméthylformamide à température ambiante pendant 24 heures.

On filtre la suspension obtenue, on évapore le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau bicarbonatée puis à l'eau, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. Après purification du résidu par recristallisation dans l'éthanol on isole finalement 2,37 g de composé.

Point de fusion : 201-203°C.

élimine un insoluble par filtration, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau bicarbonatée et on la sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane/méthanol, puis par cristallisation dans l'éther diéthylique. On obtient 7,7 g de composé.

5 Point de fusion : 212-215°C.

## 5.2. $\alpha$ -Chloro-2-(4-fluorophényl)-*N,N*-diméthylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétamide, chlorhydrate.

10 On traite 7,6 g (0,02 mole) de 2-(4-fluorophényl)- $\alpha$ -hydroxy-*N,N*-diméthylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétamide avec 40 ml de chlorure de thionyle dans 400 ml de dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures, on évapore le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'éther diéthylique sec, on le filtre et on le sèche. On obtient 7,9 g de composé.

## 5.3. 2-(4-Fluorophényl)-*N,N*-diméthylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétamide.

15

On traite 7,9 g (0,019 mole) de chlorhydrate de  $\alpha$ -chloro-2-(4-fluorophényl)-*N,N*-diméthylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétamide dans 360 ml d'un mélange 50/50 (v/v) de dichlorométhane et de *N,N*-diméthylformamide avec 8,6 g (0,056 mole) de Rongalite® pendant 18 heures à température ambiante. On filtre la suspension, on évapore le filtrat sous pression réduite et on traite le résidu d'évaporation avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On collecte le solide par filtration, on le lave à l'eau jusqu'à pH neutre, puis à l'éthanol et à l'éther diéthylique, et on le sèche sous vide.

20

Pour finir on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol et on le recrystallise dans l'éthanol. On obtient 3,0 g de composé.

Point de fusion : 230-231°C.

25

## Exemple 6 (Composé N°9)

### 2-(4-Chlorophényl)-*N*-méthylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétamide.

30 On traite 1 g (0,003 mole) d'acide 2-(4-chlorophényl)imidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétique avec 0,54 g (0,0033 mole) de *N,N*-carbonyldiimidazole dans 15 ml de tétrahydrofurane sec pendant 1 heure à température ambiante.

On refroidit le mélange par un bain de glace, et on le traite avec un excès de méthylamine gazeuse sèche. On agite le mélange pendant 15 heures à température ambiante, on le concentre sous vide, on collecte le solide par filtration, on le lave à l'eau jusqu'à pH neutre, puis à l'éthanol et à l'éther diéthylique, on le sèche et on le purifie par recrystallisation dans l'éthanol. On obtient 0,57 g de composé.

35

Point de fusion : 277-278°C (décomp.).

## Exemple 7 (Composé N°21)

40

### 2-Phénylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétamide.

#### 7.1. Acide $\alpha$ -hydroxy-2-phénylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétique.

45 On chauffe pendant 6 heures, dans un bain à 120°C, un mélange de 36 g (0,144 mole) de 2-phénylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole, 1000 ml d'acide acétique et 26,5 g (0,288 mole) d'acide glyoxylique.

On évapore le solvant, on reprend le résidu avec de l'éther diéthylique, on collecte les cristaux par filtration et on les sèche. On obtient 37,63 g de composé.

#### 7.2. $\alpha$ -Hydroxy-2-phénylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétamide.

50

On agite pendant 16 heures à température ambiante un mélange de 37,6 g (0,116 mole) d'acide  $\alpha$ -hydroxy-2-phénylimidazo[2,1-*b*]-benzothiazole-3-acétique, 380 ml de pyridine et 380 ml d'anhydride acétique.

On évapore les solvants sous pression réduite, on reprend le résidu deux fois avec du toluène, qu'on évapore, on reprend le résidu avec de l'éthanol, on collecte le solide par filtration, on le lave à l'éther diéthylique et on le sèche. On obtient 31,17 g de dérivé  $\alpha$ -acétyloxyacétique intermédiaire dont on dissout 12,2 g (0,033 mole) dans 160 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, par fractions, 8,1 g (0,050 mole) de *N,N*-carbonyldiimidazole et on maintient l'agitation pendant 1,5 heure, puis on traite le mélange avec un courant d'ammoniac sec pendant

55

8.3. 2-(4-Bromophényl)- $\alpha$ -chloroimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide, chlorhydrate.

5 A une solution de 9 g (0,022 mole) de 2-(4-bromophényl)- $\alpha$ -hydroxyimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide dans 180 ml de dichlorométhane on ajoute, goutte à goutte, 55 ml (0,56 mole) de chlorure de thionyle et on agite le mélange pendant 16 heures. On évapore le dichlorométhane sous pression réduite, on chasse l'excès de chlorure de thionyle avec du toluène, et on lave le solide obtenu avec de l'éther diéthylique. On obtient 9,39 g de chlorhydrate.

8.4. 2-(4-Bromophényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

10 On agite à température ambiante, pendant 16 heures, un mélange de 9 g (0,0197 mole) de chlorhydrate de 2-(4-bromophényl)- $\alpha$ -chloroimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide, 160 ml de dichlorométhane, 160 ml de *N,N*-diméthylformamide et 9,1 g (0,059 mole) de Rongalite®.

15 On filtre le mélange, on lave le solide avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau, puis avec de l'éthanol, puis avec de l'éther diéthylique. On obtient 4,15 g de produit. Par ailleurs on évapore le filtrat, on reprend le résidu avec de l'eau, on collecte le solide par filtration, on le lave successivement avec de l'eau, une solution saturée de bicarbonate de sodium, encore de l'eau, de l'éthanol, puis de l'éther diéthylique. Après séchage on obtient encore 1,92 g de produit qu'on ajoute au précédent, soit un total de 6,07 g. Après recristallisation dans le méthanol on isole finalement 2,02 g de composé.

20 Point de fusion : 287-290°C.

Exemple 9 (Composé N°29)*N*-(Prop-2-ényl)-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

25 Sous atmosphère d'azote on ajoute 1,77 g (0,011 mole) de *N,N*-carbonyldiimidazole à une suspension de 2,5 g (0,008 mole) d'acide 2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique dans 40 ml de tétrahydrofurane sec. On laisse agiter 2,5 heures à température ambiante puis on ajoute 0,69 ml (0,0089 mole) de prop-2-énylamine et on continue l'agitation pendant 4 heures. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. 30 Après évaporation du solvant sous pression réduite on obtient 2,33 g de résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 99/1 de dichlorométhane/méthanol, puis par recristallisation dans l'éthanol. On obtient 1,65 g de composé.

Point de fusion : 210-212°C.

Exemple 10 (Composé N°42)*N*-Éthyl-2-(4-méthoxyphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

40 Sous atmosphère d'azote on ajoute 1,44 g (0,0088 mole) de *N,N*-carbonyldiimidazole à une suspension de 2 g (0,0059 mole) d'acide 2-(4-méthoxyphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique dans 45 ml de tétrahydrofurane sec. On laisse agiter le mélange réactionnel pendant 1,5 heure à température ambiante, puis on refroidit au bain de glace, on introduit 5 ml d'éthylamine liquide anhydre et on laisse agiter pendant 18 heures à température ambiante.

45 On évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu à l'eau. On sépare l'insoluble par filtration, on le lave à l'eau à l'éthanol puis à l'éther diéthylique. On purifie le composé ainsi obtenu par recristallisation dans l'éthanol puis par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 de dichlorométhane/méthanol. Après cristallisation dans l'éther diéthylique, on obtient 1,16 g de composé.

Point de fusion : 224-225°C.

Exemple 11 (Composé N°55)1-[(2-Phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazol-3-yl)acétyl]-4-méthylpipérazine.

55 A une suspension de 3 g (0,0097 mole) d'acide 2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique dans 100 ml de dichlorométhane sec, on ajoute 2,35 g (0,0146 mole) de *N,N*-carbonyldiimidazole et on laisse agiter 10 minutes à température ambiante. A la solution obtenue, on ajoute 0,97 g (0,0097 mole) de *N*-méthylpipérazine en solution dans 10 ml de dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel pendant 6 heures à température

13.4. 2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

On traite 5,7 g (0,014 mole) du chlorhydrate de  $\alpha$ -chloro-2-(3-méthylphényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide avec 6,7 g (0,044 mole) de Rongalite® dans 100 ml de dichlorométhane et 80 ml de *N,N*-diméthylformamide à température ambiante pendant 24 heures. On filtre la suspension obtenue, on évapore le filtrat, on reprend le résidu avec de l'eau, on filtre le solide obtenu, on le lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, avec de l'eau, avec de l'éthanol, puis avec de l'éther diéthylique. On obtient 2,1 g de composé qu'on recristallise dans l'éthanol puis dans le méthanol. On isole finalement 1,03 g de composé pur. Point de fusion : 243-246°C.

## Exemple 14 (Composé N°70)

2-(4-chlorophényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétamide.

On traite 1 g (0,003 mole) d'acide 2-(4-chlorophényl)imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-3-acétique avec 0,54 g (0,0033 mole) de *N,N'*-carbonyldiimidazole dans 15 ml de tétrahydrofurane sec pendant 1 heure à température ambiante.

On refroidit le mélange par un bain de glace, et on le traite avec un excès d'ammoniac gazeux sec. On agite le mélange pendant 15 heures à température ambiante, on le concentre sous vide, on collecte le solide par filtration, on le lave à l'eau jusqu'à pH neutre, puis à l'éthanol et à l'éther diéthylique, on le sèche et on le purifie par recristallisation dans l'éthanol. On obtient 0,63 g de composé.

Point de fusion : 288-290°C (décomp.).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule générale (I). Tous les composés sont à l'état de base, à l'exception du N°32, qui est un chlorhydrate, et du N°90, qui est un hydrate.

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.

	N°	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
5	22	4-Br	H	H	287-290
	23	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	232-235
	24	H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	293-295
10	25	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	200-202
	26	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	274-275
15	27	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	207-208
	28	H	H	cycloC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	242-244
	29	H	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	210-212
20	30	H	H	CH <sub>2</sub> -C=CH	246-248
	31	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	174-176, 5
25	32	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	132-135
	33	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	224-226
	34	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	236-238
30	35	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	190-192
	36	4-Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	261-263
35	37	4-Cl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	249-251
	38	2-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	179-181
	39	4-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	246-248
40	40	4-CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	220-222
	41	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	225-227
45	42	4-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	224-225
	43	4-OCH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	210-212
	44	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	110-111
50	45	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	156-157
	46	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	155-156
55	47	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	147-148

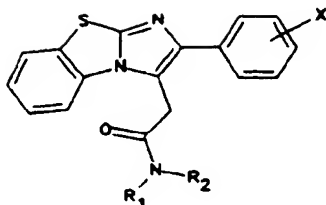
	N°	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
5	67	4-F	H	H	268-270 (d)
	68	2-Cl	H	H	203-206
	69	3-Cl	H	H	242-245
10	70	4-Cl	H	H	288-290 (d)
	71	2-CH <sub>3</sub>	H	H	203-206
	72	3-CH <sub>3</sub>	H	H	243-246
15	73	4-CH <sub>3</sub>	H	H	253-254
	74	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	285-289 (d)
20	75	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	218-220
	76	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	170-172
	77	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	>250
25	78	4-SCH <sub>3</sub>	H	H	>250
	79	4-SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	160-162
30	80	4-SCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	250-252
	81	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	174-176
	82	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	265-266
35	83	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	238-240
	84	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	136-138
	85	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	214-216
40	86	4-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	250-252
	87	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	232-234
45	88	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	317-319
	89	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	202-204
	90	4-CN	H	CH <sub>3</sub>	278-286 (d)
50	91	4-CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	278-283
	92	4-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	281-292
55	93	4-CONH <sub>2</sub>	H	H	>290
	94	4-CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	215-217

N°	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
17'	4-Br	H	CH <sub>3</sub>	261-264
18'	4-Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	222-225
19'	2-CH <sub>3</sub>	H	H	225-228
20'	2-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	221-224
21'	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	199-202
22'	3-CH <sub>3</sub>	H	H	253-255
23'	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	179-182
24'	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	177-181
25'	4-CH <sub>3</sub>	H	H	249-250 (d)
26'	4-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	188-190
27'	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	205-206
28'	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	234-237
29'	4-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	229-231
30'	4-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	225-227

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

Etude des liaisons membranaires vis-à-vis des récepteurs  $\omega_1$  (benzodiazépiniques de type 1) et  $\omega_2$  (benzodiazépiniques de type 2).

L'affinité des composés pour les récepteurs  $\omega_1$  du cervelet et  $\omega_2$  de la moelle épinière a été déterminée selon une variante de la méthode décrite par S. Z. Langer et S. Arbilla dans *Fund. Clin. Pharmacol.*, 2, 159-170 (1988), avec utilisation de <sup>3</sup>H-flumazenil au lieu de <sup>3</sup>H-diazepam comme radioligand. On homogénéise le tissu du cervelet ou de la moelle épinière pendant 60 s dans 120 ou 30 volumes, respectivement, de tampon glacé (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) puis, après dilution à 1/3, on fait incuber la suspension avec du <sup>3</sup>H-flumazenil (activité spécifique 78 Ci/mmmole, New England Nuclear) à une concentration de 1 nM et avec les composés de l'invention à différentes concentrations, dans un volume final de 525  $\mu$ l. Après 30 minutes d'incubation à 0°C on filtre les échantillons sous vide sur des filtres Whatman GF/B® et on les lave immédiatement avec du tampon glacé. La liaison spécifique du <sup>3</sup>H-flumazenil est déterminée en présence de diazepam 1  $\mu$ M non marqué. On analyse les données selon les méthodes usuelles et on calcule la concentration CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe de 50% la liaison du <sup>3</sup>H-flumazenil. Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention se situent, dans ces essais, entre 0,1 et 1000 nM.



(I)

dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, ou un groupe méthyle, éthyle, propyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, méthylsulfonyl, cyano ou aminocarbonyl,

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et

R<sub>2</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, par un groupe méthoxy, par un groupe diméthylamino ou par un groupe phényle,

soit un groupe prop-2-ényle, soit un groupe prop-2-ynyle,

soit un groupe phényle,

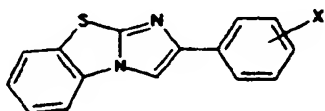
ou bien

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, hexahydroazépin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipéridin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipérazin-1-yle, morpholin-1-yle ou thiomorpholin-1-yle,

étant exclus les deux composés dans la formule desquels X représente un atome d'hydrogène ou de brome en position 4 et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,

à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

2. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé d'imidazo-[2,1-b]benzothiazole de formule générale (II)



(II)

(dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1) avec l'acide glyoxylique dans un solvant protique, pour former un dérivé d'acide α-hydroxyacétique de formule générale (III)

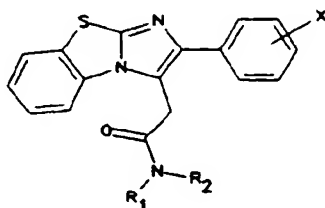


(III)

puis on fait réagir ce dernier avec l'anhydride acétique en présence d'une base organique, pour former le dérivé d'acide α-acétyloxyacétique correspondant, que l'on traite lui-même au moyen de N,N-carbo-nyldiimidazole dans un solvant inerte, puis on traite *in situ* l'imidazolid intermédiaire ainsi obtenu avec une amine de formule générale HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus) pour former un dérivé d'α-hydroxyacétamide de formule générale (IV)

5. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé répondant à la formule générale (I)

5



10

(I)

dans laquelle

15

X représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, ou un groupe méthyle, éthyle, propyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, méthylsulfonyl, cyano ou aminocarbonyl,

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et

R<sub>2</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, par un groupe méthoxy, par un groupe diméthylamino ou par un groupe phényle,

20

soit un groupe prop-2-ényle, soit un groupe prop-2-ynyle,

soit un groupe phényle,

ou bien

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, hexahydroazépin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipéridin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipérazin-1-yle, morpholin-1-yle ou thiomorpholin-1-yle,

25

à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

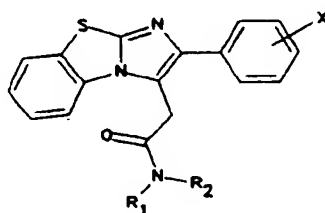
6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que défini dans la revendication 5, associé à un excipient pharmaceutique.

30

**Revendication pour les Etats contractants suivants : ES, GR**

1. Procédé de préparation de composés répondant à la formule générale (I)

35



40

(I)

45

dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, ou un groupe méthyle, éthyle, propyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, méthylsulfonyl, cyano ou aminocarbonyl,

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et

50

R<sub>2</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, par un groupe méthoxy, par un groupe diméthylamino ou par un groupe phényle,

soit un groupe prop-2-ényle, soit un groupe prop-2-ynyle,

soit un groupe phényle,

ou bien

55

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, hexahydroazépin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipéridin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-(phénylméthyl)pipérazin-1-yle, morpholin-1-yle ou thiomorpholin-1-yle,

procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé d'imidazo-[2,1-b]benzothiazole de formule générale (II)



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 1956

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D,X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 36, no. 12, Décembre 1988, TOKYO JP pages 4760 - 4768; A. N. EL-SHORBAGI ET AL.: 'Imidazo(2,1-b)benzothiazoles. I' * Abrégé; page 4762, composés 6a-b *	1,5,6	C07D513/04 A61K31/425 //(C07D513/04, 277:00,235:00)
A	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 37, no. 11, Novembre 1989, TOKYO JP pages 2971 - 2975; A. B. EL-SHORBAGI ET AL.: 'Imidazo(2,1-b)benzothiazoles. II. Synthesis and antiflammatory activity of some imidazo(2,1-b)benzothiazoles' * Abrégé; page 2973, composés 7a-e *	1,3,5,6	
A	EP-A-0 313 458 (ROUSSEL - UCLAF) * page 7, ligne 49 - page 8, ligne 37; revendications 1,12 *	1,5,6	
A	FR-A-2 646 158 (ROUSSEL-UCLAF) * page 4, ligne 27 - page 4, ligne 30; revendications 1,3,8,10 *	1,5,6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 082 712 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL) * revendications 1,10 *	1,5,6	C07D A61K
A	EP-A-0 347 880 (NIKKEN CHEMICALS) * revendications 1,13,14 *	1,5,6	
D,A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 3, 1986, WASHINGTON US pages 386 - 394; T. MASE ET AL.: 'Imidazo(2,1-b)benzothiazoles. 2. New immunosuppressive agents.' * page 386, abrégé; tableau I *	1,5,6	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 21 SEPTEMBRE 1992	Examinateur VOYIAZOGLOU D.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>A : arriére-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 150 (04.91 (Pv64))

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**